

氏 名	浅 田 陽 平
学 位 の 種 類	博士(医学)
学 位 記 番 号	甲 第 1218 号
学位授与の日付	2020年3月8日
学 位 論 文 題 名	Risedronate attenuates podocyte injury in phosphate transporter-overexpressing rats 「リン酸輸送担体過剰発現ラットの糸球体上皮細胞傷害に対する リセドロン酸の影響についての検討」 International Journal of Endocrinology. 2019;4194853
指 導 教 授	鈴 木 敦 詞
論 文 審 査 委 員	主査 教授 高 橋 和 男 副査 教授 塚 本 徹 哉 教授 白 木 良 一

論文内容の要旨

【緒言】

無機リン(以下、リン)は生体に必須の元素であるが、過剰なリン負荷は細胞ストレスを引き起こすとされ、慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常(CKD-MBD)では高リン血症が予後規定因子の一つとなっている。我々はこれまでにリン酸輸送担体過剰発現ラット(type III Pi transporter-overexpressing transgenic rat ; Pit-1 TG)を作製し、経時的な骨密度の低下と蛋白尿の増加を認めることを報告した。Pit-1TGラットの糸球体では基底膜の肥厚と足突起の脱落を認め、また、糸球球体上皮細胞でのリン酸の取り込みは亢進していた。すなわちPit-1TG ratはリン酸過剰負荷を伴うネフローゼ症候群の一病態モデルであると考えられる。ビスホスホネート薬はグルココルチコイド誘発性骨粗鬆症(GIOP)治療の第一選択薬であるが、急性尿細管壊死など腎障害への懸念があり、特に糸球体濾過量(GFR)が低下した症例では禁忌または慎重投与とされる。しかしながら、腎機能が保たれた腎糸球体疾患に対するビスホスホネート薬の影響は未だ十分に検討されていない。

【目的】

リセドロン酸投与がリン酸誘導性腎糸球体上皮細胞傷害に及ぼす影響について検討した。

【対象・方法】

第5週齢のPit-1TGと対照ラット(wild-type littermates ;WT rat)を、①WT rat、リセドロン酸投与群(WT-R群) ②WT rat、リセドロン酸非投与群(WT-C群) ③Pit-1TG、リセドロン酸投与群(TG-R群) ④Pit-1TG、リセドロン酸非投与群(TG-C群)の4群に分けた。リセドロン酸投与量は5 μ g/kg体重とし、週2回皮下投与した。採血検体は第5週齢(投与前)、

第8週齢、第12週齢で尾静脈より採集した。また、組織検体は第8週齢、12週齢において採りし、基底膜厚計測、免疫組織化学染色を行った。

【結果】

リセドロン酸投与はすべての群において、血清Cr値に影響を与えなかった。その一方、リセドロン酸治療群において糸球体基底膜肥厚の改善を認めた(TG-R：177.8 \pm 35.6nm、TG-C：209.9 \pm 35.1nm、p<0.0001)。糸球体上皮細胞構成蛋白であるネフリンの局在は、WT群でも、Pit-1TG群でも変化はなく、リセドロン酸の影響もうけなかった。その一方、糸球体上皮細胞傷害マーカーであるdesminおよびconnexin43に対する免疫染色では、WT群に比し、Pit-1TG群で糸球体傷害を示唆する所見が得られたが、TG-C群に比べTG-R群では糸球体上皮細胞傷害は軽度であった。

【考察】

今回の検討ではリセドロン酸はPit-1TGにおいて腎機能悪化をきたさなかった。逆に組織学的検討において、リン酸負荷による糸球体上皮細胞傷害を軽減した。腎糸球体上皮細胞は糸球体バリア機構としての重要性が報告されており、その機能を維持する治療として、ビスホスホネート薬が有用である可能性が考えられた。

【結語】

リセドロン酸投与はリン負荷による糸球体上皮細胞傷害を軽減し、糸球体バリア機構の保持に寄与する可能性が示唆された。

論文審査結果の要旨

ビスホスホネート薬は尿細管障害など腎への副作用の懸念から、腎障害が進行した症例では禁忌もしくは慎重投与とされている。しかしながら、腎糸球体に対するビスホスホネート薬の影響は未だ十分に検討されていない。本研究では、リン酸誘導性糸球体上皮細胞障害を伴うネフローゼ症候群モデルであるIII型ナトリウム依存性無機リン酸輸送担体遺伝子過剰発現ラット(Pit-1 TGラット)を用いて、ビスホスホネート薬の糸球体上皮細胞に対する影響を検討した。その結果、臨床用量のリセドロン酸投与はPit-1 TGラットにおいて、腎機能の悪化をきたさず、組織学的に糸球体上皮細胞傷害を軽減した。以上の結果より、軽度から中等度の腎機能障害を合併した骨粗鬆症患者に対するビスホスホネート薬投与が、骨折の抑制だけでなく、糸球体バリア機構に対し保護的に作用する可能性が示唆された。本研究の限界としては、臨床用量のリセドロン酸投与では蛋白尿の減少を示さなかったため、今後は薬剤投与量や観察期間を変えた解析が必要となる。また、分子生物学的手法によるPit-1を介した糸球体上皮細胞障害機序の解明が求められる。糸球体上皮細胞傷害による蛋白尿の増加は慢性腎臓病の予後悪化につながる。本研究は、糸球体上皮細胞のリン酸負荷に着目した新たなモデルから新規治療ターゲットを提示したものとして臨床的意義が高い。また、国際誌International Journal of Endocrinologyに掲載されており学位論文として評価に値すると判断した。